

【目的】 高齢者では、睡眠覚醒リズムの乱れのみならず、深部体温や血圧などの様々な生体リズムの乱れが頻繁に認められる。本研究では、加齢に伴う睡眠障害や生体リズムの乱れのメカニズムを明らかにするために、認知症や血管障害などの加齢性疾患との関連性が指摘されている糖化ストレスに着目し、糖化最終生成物 (AGEs) の中枢神経系への蓄積が、睡眠や体内時計システムに与える影響について、培養神経細胞やモデルマウスを用いた解析により明らかにする。さらに、哺乳類と類似した体内時計システムを有し、加齢に伴う生体リズムの減衰も認められるショウジョウバエを用いた解析により、糖化ストレスが生体リズムに与える影響について、種を超えた普遍的な制御メカニズムを明らかにすることを目的とした。

【方法】 培養神経脂肪を用いた解析では、PER2::LUC マウスの胎仔脳由来の神経前駆細胞を *in vitro* で分化誘導し、培地へのメチルグリオキサール (MGO) 代謝酵素 GLO1 の阻害剤 S-p-ブロモベンジルグルタチオンシクロペンチルジエステル (BBGC) の添加により糖化ストレスを負荷し、リアルタイム発光検出システムを用いて時計分子 PER2 の発現リズムに与える影響を調べた。マウスを用いた解析では、MGO を飲水投与し、活動リズムや睡眠脳波に与える影響を調べた。ショウジョウバエを用いた解析では、飼料用寒天に MGO を添加し、活動リズムと睡眠覚醒リズムを調べた。

【結果】 PER2::LUC マウス由来の神経細胞を使った解析では、BBGC の培地への添加により、発光周期の短縮と振幅の減少が認められた。マウスに対する慢性的な MGO の投与では、暗期 (活動期) の活動量が顕著に低下するとともに、覚醒時間の減少とノンレム睡眠時間の増加が認められた。明期 (非活動期) においては、明期前半の覚醒時間の増加とレム睡眠時間及びノンレム睡眠時間の減少が認められた。ショウジョウバエの活動リズム及び睡眠リズムへの MGO 投与の影響においては、明期前半の活動期 (モーニングピーク) の活動量が増加するとともに、明期中期の睡眠 (昼寝) への移行が顕著に遅れており、明期後半の活動期 (イブニングピーク) における睡眠時間の減少が抑制されていた。MGO の投与は、マウスやショウジョウバエにおいて、活動リズムや睡眠覚醒リズムに影響する可能性が示されたが、MGO には糖化ストレス以外にも多様な作用が知られており、さらなるメカニズムの解明が必要である。

マウスの活動リズムに与える MGO 投与の影響

